



REVISIÓN

Ustekinumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn



Javier P. Gisbert* y María Chaparro

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

Recibido el 21 de junio de 2017; aceptado el 21 de agosto de 2017
Disponibile en Internet el 16 de octubre de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;
Anti-TNF;
Ustekinumab

KEYWORDS

Crohn's disease;
Anti-TNF;
Ustekinumab

Resumen Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la subunidad p40, que forma parte de las interleucinas IL-12 y IL-23. En los ensayos clínicos fase 3, ustekinumab ha demostrado su eficacia frente a placebo, en términos de respuesta clínica y remisión de la inducción. Cuando se ha empleado como terapia de mantenimiento por vía subcutánea, ustekinumab ha confirmado su beneficio terapéutico (sobre placebo) tanto en la respuesta clínica como en la remisión, en pacientes que habían respondido clínicamente a la terapia de inducción. Adicionalmente, ustekinumab ha demostrado una mejoría de los parámetros de curación mucosa. El perfil de seguridad del fármaco ha sido bueno, con tasas de infecciones infrecuentes (sin reactivación de tuberculosis) y ausencia de descripción de tumores. El desarrollo de inmunogenicidad frente al fármaco parece ser infrecuente. En resumen, ustekinumab representa una prometedora opción de tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn, como alternativa a los fármacos anti-TNF α .

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ustekinumab to treat Crohn's disease

Abstract Ustekinumab is a monoclonal antibody directed against the p40 subunit, which is part of interleukins IL-12 and IL-23. The efficacy of ustekinumab versus placebo in terms of clinical response and remission of induction has been shown in phase 3 clinical trials. When used as subcutaneous maintenance therapy, the therapeutic benefit of ustekinumab over placebo has been confirmed in both clinical response and remission in patients who have responded clinically to induction therapy. In addition, ustekinumab has demonstrated an improvement in mucosal healing parameters. The safety profile of the drug has been good, with low infection rates (without reactivation of tuberculosis) and absence of tumour reporting. The development of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.p.gisbert@gmail.com (J.P. Gisbert).

drug immunogenicity appears to be rare. In summary, ustekinumab is a promising treatment option in patients with Crohn's disease, as an alternative to anti-TNF α drugs.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por la inmunidad del tracto gastrointestinal, caracterizada por períodos de actividad y de remisión¹. En los últimos años se han realizado grandes avances en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad. Sin embargo, existe todavía un importante número de pacientes para los cuales los tratamientos actuales siguen siendo insuficientes.

Los aminosalicilatos son escasamente eficaces (sobre todo en la enfermedad de Crohn de localización ileal). Por otro lado, los corticosteroides son eficaces para inducir la remisión, pero no logran mantenerla. Debido a ello, con frecuencia —habitualmente por corticodependencia— es preciso recurrir a los fármacos inmunosupresores (fundamentalmente tiopurínicos, como la azatioprina o la mercaptopurina, y metotrexato), los cuales se asocian con una relativamente elevada incidencia de efectos adversos²⁻⁶. Además, estos inmunosupresores tienen un inicio de acción lento (varios meses), lo que los hace inadecuados para inducir la remisión.

Con cierta frecuencia se requiere escalar el tratamiento y emplear alguno de los fármacos bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que en nuestro medio se limitan a infliximab o adalimumab en el caso de la enfermedad de Crohn⁷⁻¹⁰. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes no responden inicialmente al tratamiento anti-TNF α (fracaso primario), y una proporción relevante experimenta pérdida de eficacia (fracaso secundario) o intolerancia al mismo^{8,11-16}. Por otra parte, los efectos secundarios asociados al empleo de estos últimos fármacos, aunque infrecuentes, pueden ser graves^{17,18}. Finalmente, los pacientes no respondedores —tanto primarios como secundarios— a los fármacos anti-TNF α muestran una peor respuesta al retratamiento con estos fármacos que aquellos que son *naïve*¹⁹.

Recientemente, se ha aprobado el tratamiento con vedolizumab para pacientes con enfermedad de Crohn adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, contraindicación o intolerancia al tratamiento convencional o a fármacos anti-TNF α ²⁰. Aunque este fármaco representa una alternativa terapéutica prometedora, dispone de una eficacia moderada en los pacientes con enfermedad de Crohn²¹⁻²³.

Consecuentemente, es patente la necesidad clínica de disponer de agentes biológicos adicionales dirigidos a otras vías inflamatorias o dianas terapéuticas²⁴⁻²⁷. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la subunidad p40 compartida por las citocinas proinflamatorias interleucina (IL) IL-12 e IL-23.

La IL-12 y la IL-23 desempeñan una función clave en la cascada inflamatoria en la enfermedad de Crohn^{28,29}. En la patogénesis de esta enfermedad, la activación de los

receptores tipo *toll* y los dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NOD) por parte de antígenos bacterianos dan lugar a la secreción de IL-12 e IL-23 por las células presentadoras de antígeno²⁸⁻³⁰. La IL-12, un heterodímero compuesto por una subunidad p35 y p40, es la principal responsable de la activación de la maduración de los linfocitos T indiferenciados a linfocitos Th1³⁰. Los pacientes con enfermedad de Crohn muestran una respuesta de tipo Th1 similar, en muchos aspectos, a la observada en la infección aguda^{28,29}. Esta respuesta Th1 se asocia a la expresión de citocinas proinflamatorias, incluidos interferón gamma (IFN γ) y TNF α ^{28,29,31}. La producción de IFN γ mediada por IL-12 da lugar a la amplificación de la cascada inflamatoria y la posterior producción de citocinas, incluidas IL-7, IL-15, IL-18 e IL-21, que estimulan aún más la respuesta de los linfocitos Th1³¹.

Por otro lado, la IL-23 es una proteína heterodimérica que tiene una subunidad común con la IL-12 (p40) acoplada con p19^{28,29}. Actúa sobre los linfocitos Th17 estimulando la producción de una serie de citocinas efectoras. Estas provocan la respuesta inflamatoria mediante la inducción de la infiltración de neutrófilos y la inducción de la expresión de otras citocinas proinflamatorias, como TNF α , IL-1 β e IL-6^{28,29}. De este modo, la acumulación de los efectos mediados por las citocinas producidas a través de los linfocitos Th17 contribuye a la inflamación crónica característica de la enfermedad de Crohn²⁹. Ustekinumab impide, precisamente, la interacción de estas citocinas con el receptor IL-12R β 1 de la superficie de los linfocitos T³²⁻³⁴, interrumpiendo así la activación de estas líneas celulares que participan en la mencionada inflamación descrita en la enfermedad de Crohn^{29,35,36}.

El presente artículo pretende revisar el papel de ustekinumab en la enfermedad de Crohn, prestando especial atención a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, su posología, sus indicaciones, su eficacia, su seguridad y, finalmente, cuál podría ser el lugar que ocupe el fármaco en el tratamiento de esta enfermedad. Para ello se ha empleado una estrategia de búsqueda bibliográfica en MedLine y en los congresos internacionales más relevantes [*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*, *United European Gastroenterology (UEG)* y *Digestive Disease Week (DDW)*], incluyendo los términos «Crohn's disease» y «ustekinumab».

Propiedades farmacocinéticas

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) tras una única administración intravenosa de ustekinumab a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg. La mediana del aclaramiento (CL) sistémico después de una sola administración intravenosa a estos pacientes osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg³⁷.

La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica³⁷.

En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V/F) fueron de 0,465 y 15,7 l/día, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El sexo no influyó en el CL/F del fármaco. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab³⁷.

El peso parece afectar a los parámetros farmacocinéticos. Así, los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica con un peso > 100 kg presentaron una mediana de concentraciones plasmáticas de ustekinumab más baja tras la administración de la misma dosis que aquellos con un peso ≤ 100 kg³⁴.

Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos sobre el uso de ustekinumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Propiedades farmacodinámicas

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano perteneciente al grupo farmacoterapéutico de los inmunosupresores, inhibidores de la IL (código ATC: L04AC05).

Como se ha mencionado previamente, ustekinumab se une específicamente a la subunidad proteica p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, inhibiendo la unión de estas al receptor IL-12Rβ1, que se expresa en la superficie de los linfocitos T. Sin embargo, ustekinumab no puede unirse a aquellas citocinas que ya estén adheridas a la superficie celular por su interacción con estos receptores IL-12Rβ1. Gracias a esto, es poco probable que ustekinumab active la cascada del complemento que provoca la destrucción celular (citotoxicidad mediada por el complemento).

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab ejerce su efecto clínico en psoriasis^{38,39}, artritis psoriásica³⁹ y enfermedad de Crohn^{28,31}, a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patogenia de las mencionadas enfermedades.

Dosis y frecuencia de administración en la enfermedad de Crohn

Según la información de la ficha técnica, en la enfermedad de Crohn, la primera dosis de ustekinumab se debe administrar por vía intravenosa³⁷. Esta dosis es única, y está basada en el peso del paciente (aproximadamente 6 mg/kg). Se recomienda que los pacientes que pesen ≤ 55 kg reciban 260 mg, los pacientes que pesen > 55 y ≤ 85 kg reciban 390 mg, y los pacientes con un peso > 85 kg reciban 520 mg³⁷. Ustekinumab intravenoso se presenta en viales de 130 mg, de manera que según el rango de peso en que se encuentre el paciente recibirá 2, 3 o 4 viales.

La primera dosis subcutánea de ustekinumab, de 90 mg, debe administrarse 8 semanas después de la dosis

intravenosa inicial. Tras esto, según criterio médico, puede establecerse una pauta de dosis cada 8 o cada 12 semanas. Se recomienda, por tanto, una evaluación del paciente a las 8 semanas de la primera dosis subcutánea. En este punto, se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren ningún beneficio terapéutico. Así mismo, se puede valorar la administración de la segunda dosis en el momento de la evaluación en caso de presentar una eficacia parcial (respuesta clínica) o, en caso de haber logrado una respuesta completa (remisión clínica), posponer la administración hasta la semana 12.

Durante todo el tratamiento, queda abierta la posibilidad, a criterio médico, de que los pacientes que no respondan de manera suficiente (o pierdan eficacia) a la pauta de 90 mg cada 12 semanas puedan beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración a cada 8 semanas⁴⁰.

En los pacientes de edad avanzada no es necesario ajustar la dosis, pues los análisis de farmacocinética no han revelado ningún efecto del incremento de la edad. En la población pediátrica con enfermedad de Crohn no se dispone de datos, no habiéndose establecido ni la eficacia ni la seguridad de ustekinumab en niños de 0-17 años.

Indicación terapéutica en la enfermedad de Crohn

Según la ficha técnica, ustekinumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a anti-TNFα, o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos³⁷.

Eficacia clínica en la enfermedad de Crohn

La eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn se ha evaluado en 2 ensayos clínicos fase 2, y en 3 ensayos fase 3. Adicionalmente, se están llevando a cabo 2 ensayos clínicos para evaluar la eficacia en pacientes pediátricos (12-17 años)⁴¹ y para investigar el beneficio de diferentes estrategias terapéuticas, con la hipótesis de que una estrategia de tratamiento de mantenimiento con ustekinumab junto con una evaluación endoscópica temprana se asociaría a una mayor eficacia (en términos de curación mucosa)⁴².

En el ensayo fase 2b CERTIFI se estudió la eficacia de ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn con fracaso al tratamiento con anti-TNFα. Se administró ustekinumab por vía intravenosa a dosis de 1, 3 y 6 mg/kg peso. La respuesta clínica en la semana 6 fue significativamente mayor que la del placebo en todos los grupos terapéuticos⁴³.

Posteriormente se realizaron 2 ensayos clínicos fase 3 de inducción de ustekinumab en enfermedad de Crohn (UNITI-1 y UNITI-2) y un ensayo de mantenimiento (IM-UNITI), todos ellos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, como se resume a continuación⁴⁴.

Tabla 1 Resultados de eficacia de ustekinumab en la enfermedad de Crohn en los estudios UNITI-1 y UNITI-2

Eficacia	UNITI-1	UNITI-2
Respuesta clínica semana 3 (CDAI > 70)	101/249 (40,6%)*	106/209 (50,7%)*
Respuesta clínica semana 6 (CDAI > 100)	84/249 (33,7%)*	116/249 (55,5%)*
Respuesta clínica semana 8 (CDAI > 100)	94/249 (37,8%)*	121/249 (57,9%)*

CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*.

* Resultados estadísticamente significativos respecto a placebo.

Fuente: Feagan et al.⁴⁴.

Eficacia como tratamiento de inducción (UNITI-1 y UNITI-2)

En ambos estudios se incluyeron pacientes con una enfermedad de Crohn de moderada a grave, esto es, con una puntuación en el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) de 220 a 450 puntos. Debían haber experimentado fracaso o ser intolerantes al tratamiento anti-TNF α (UNITI-1) o al tratamiento convencional (UNITI-2), incluidos inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) o corticosteroides. En el estudio UNITI-2, podían incluirse pacientes con antecedentes de tratamiento con anti-TNF α , pero solo si no habían fracasado ni habían desarrollado intolerancia a dicho tratamiento. En ambos ensayos se estudió la inducción, analizando la eficacia de una dosis fija de 130 mg o una dosis variable ajustada por peso (6 mg/kg).

El objetivo primario del estudio (respuesta clínica en la semana 6) se alcanzó con ambas dosis estudiadas en los ensayos UNITI-1 y UNITI-2. Los principales resultados de eficacia de ambos estudios para la dosis finalmente aprobada en ficha técnica (6 mg/kg) se muestran en la [tabla 1](#).

Los primeros datos de eficacia derivados de estos estudios se analizaron a la semana 3 de la inducción, donde se observó ya una diferencia significativa entre ustekinumab y placebo, lo que sugiere que el efecto del tratamiento sería más rápido de lo descrito con otros fármacos biológicos²². Además, esta diferencia aumentó de manera progresiva en las sucesivas semanas del estudio. Así, en la semana 6 (objetivo primario del estudio) el 34% de los pacientes en el UNITI-1 y el 55% en el UNITI-2 cumplieron criterios de respuesta clínica (CDAI < 100), siendo estas cifras del 38 y 58%, respectivamente, en la semana 8. De manera similar a lo descrito con otros tratamientos biológicos, la eficacia fue superior en los pacientes *naïve* a los fármacos anti-TNF α (UNITI-2) que en aquellos en los que habían fracasado previamente estos fármacos (UNITI-1)⁴⁵.

Eficacia como tratamiento de mantenimiento (IM-UNITI).

En el estudio IM-UNITI se demostró que el tratamiento de mantenimiento con ustekinumab (administrado por vía subcutánea) era eficaz en los pacientes que habían respondido

Tabla 2 Resultados de eficacia de ustekinumab en la enfermedad de Crohn en el estudio IM-UNITI

	90 mg s.c. cada 12 semanas	90 mg s.c. cada 8 semanas
Remisión clínica semana 44	63/129 (48,8%)*	68/128 (53,1%)*
Fracaso anti-TNF α	22/57 (38,6%)	23/56 (41,1%)
<i>Naïve</i> a anti-TNF α	41/72 (56,9%)	45/72 (62,5%)*
Remisión libre de esteroides semana 44	55/129 (42,6%)*	60/128 (46,9%)*

* Resultados estadísticamente significativos respecto a placebo.

Fuente: Feagan et al.⁴⁴.

a la terapia de inducción intravenosa de los estudios UNITI-1 o UNITI-2⁴⁴. Aunque el tratamiento con 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas alcanzó resultados de eficacia numéricamente superiores a los de la administración cada 12 semanas, las diferencias no alcanzaron la significación estadística⁴⁴. Con ambas pautas de administración, la tasa de remisión clínica (CDAI < 150) a la semana 44 (objetivo primario) fue significativamente superior frente a placebo. En la [tabla 2](#) se muestran los resultados de eficacia del ensayo IM-UNITI con las 2 pautas posológicas mencionadas.

La pauta de administración de ustekinumab en la fase de mantenimiento se inicia con una dosis subcutánea en la semana 8, tras lo cual, según criterio clínico, puede administrarse tanto cada 8 como cada 12 semanas⁴⁰, tal y como se ha mencionado anteriormente. La posibilidad del ajuste de dosis surge de un subanálisis del IM-UNITI, en el que los pacientes con falta de respuesta a la pauta de cada 12 semanas consiguen tasas de remisión clínica del 41% a las 16 semanas de modificar su pauta a cada 8 semanas⁴⁶.

En coincidencia con lo descrito en los estudios de inducción, la eficacia fue mayor en los pacientes *naïve* a biológicos que en aquellos con fracaso a anti-TNF α ([tabla 2](#)). Así, los pacientes procedentes del ensayo UNITI-2 (*naïve* a biológicos) alcanzaron tasas de eficacia superiores a los del UNITI-1 (fracaso a anti-TNF α). Esta diferencia coincide con lo descrito con otros fármacos biológicos, como es el caso de vedolizumab²¹.

En base a todos estos resultados, el informe elaborado por el comité de productos médicos de uso humano de la EMA consideró que «ustekinumab proporciona un beneficio clínico significativo comparado con las terapias existentes»⁴⁷.

Resultados en la práctica clínica

Las series de pacientes tratados con ustekinumab incluidos en estudios de práctica clínica que se han publicado hasta la fecha, así como sus principales resultados de eficacia, se resumen en la [tabla 3](#). Es preciso destacar que todos los pacientes incluidos en estas series habían fracasado previamente a, al menos, un anti-TNF, y la mayoría lo había hecho a 2. Además, la mayor parte de los estudios utilizaron dosis exclusivamente subcutáneas y la frecuencia de administración del fármaco fue muy variable (generalmente a criterio clínico), lo que dificulta considerablemente la evaluación global y la interpretación de dichos resultados.

Tabla 3 Estudios clínicos que evalúan ustekinumab en la enfermedad de Crohn en la práctica clínica

Autor	País	Año	N.º pacientes	Tipo de pacientes	Anti-TNF α previo/s	Resultados
Ma et al. ⁵²	Canadá	2017	111	Adulto	1 (95%) 2 (70%)	Remisión clínica corto plazo: 25/167 (15,0%) Remisión clínica medio plazo: 38/151 (25,2%) Remisión clínica largo plazo: 31/111 (27,9%)
Battat et al. ⁵⁶	EEUU	2017	62	Adulto	≥ 1 (100%)	Remisión clínica medio plazo: 41/62 (66,1%)
Cortes et al. ⁶⁸	España	2017	1	Mujer embarazada	2 (100%)	Remisión clínica largo plazo: 1/1 (100%)
Bertrand et al. ⁸⁴	Francia	2017	1	Adolescente (psoriasis inducida anti-TNF α)	2 (100%)	Remisión clínica largo plazo: 1/1 (100%)
Wils et al. ⁴⁹	Francia	2017	122	Adulto	≥ 1 (100%)	Supervivencia del tratamiento 1 año: 78,4% Supervivencia del tratamiento 2 años: 65,8% Supervivencia del tratamiento 3 años: 54,7%
Greenup et al. ⁸⁵	Canadá	2017	74	Adulto	Al menos 1 (100%)	<i>Inducción 180 mg</i> Respuesta clínica corto plazo: 10/35 (28,6%) Respuesta clínica medio plazo: 15/22 (68,2%) Respuesta clínica largo plazo: 10/20 (50,0%) <i>Inducción 270 mg</i> Respuesta clínica corto plazo: 3/36 (8,3%) Respuesta clínica medio plazo: 13/23 (56,5%) Respuesta clínica largo plazo: 12/17 (70,6%)
Rowan et al. ⁷⁶	Irlanda	2017	12	Adulto	Al menos 1 (100%)	Remisión clínica corto plazo: 10/12 (83,3%)
Wils et al. ⁵⁰	Francia	2016	122	Adulto	1 (100%)2 (92%)3 (37%)4 (2%)	Respuesta clínica corto plazo: 79/122 (64,8%)
Bishop et al. ⁸⁶	EEUU	2016	4	Adolescente	2 (100%)	Respuesta clínica largo plazo: 2/4 (50,0%)
Khorrami et al. ⁵¹	España	2016	116	Adulto	1 (100%) ≥ 2 (87,1%)	Respuesta clínica corto plazo: 97/116 (84,0%) Respuesta clínica medio plazo: 81/106 (76,4%) Respuesta clínica largo plazo: 56/88 (63,6%)
Galli-Novak et al. ⁶⁹	Alemania	2016	1	Mujer embarazada	2 (100%)	Remisión clínica medio plazo: 1/1 (100%) Se retira hasta después del parto
Herrera et al. ⁸⁷	España	2015	8	Adulto	2 (100%) 3 (12%)	Respuesta clínica corto plazo: 7/8 (87,5%) Remisión clínica largo plazo: 6/8 (75,0%)
Kopylov et al. ⁵³	Canadá	2014	38	Adulto	1 (100%) ≥ 2 (95%)	Respuesta clínica corto plazo: 28/38 (73,7%) Remisión clínica medio plazo: 20/31 (64,5%)
Heetun et al. ⁸⁸	Irlanda	2014	1	Adulto	3 (100%)	Remisión clínica 12 meses: 1/1 (100%)
Batista et al. ⁸⁹	EEUU	2014	18	Adulto	1 (100%) 2 (89%)	Remisión clínica corto plazo: 7/18 (38,9%) Remisión clínica medio plazo: 8/18 (44,4%)
Sansó Sureda et al. ⁹⁰	España	2011	1	Adulto (psoriasis inducida anti-TNF α)	2 (100%)	Remisión clínica 6 meses: 1/1 (100%)
Toedter et al. ⁹¹	EE. UU.	2009	51	Adulto	1 (48%)	Remisión clínica corto plazo: 25/51 (49,0%)

Corto plazo: 2-3 meses; medio plazo: ~6 meses; largo plazo: ~12 meses.

Eficacia a largo plazo

Recientemente se han publicado los resultados del seguimiento a largo plazo (semana 96) del estudio IM-UNITI, incluyéndose los pacientes que continuaron tanto a dosis cada 12 semanas como a dosis cada 8 semanas: el 79 y el 87% de los pacientes, respectivamente, continuaban en remisión clínica al final del seguimiento⁴⁸. En esta misma línea, se han publicado recientemente los resultados del mayor seguimiento hasta la fecha del tratamiento con ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn, con una supervivencia del fármaco del 78% al año, del 66% a los 2 años y del 55% a los 3 años⁴⁹. Estos resultados a largo plazo podrían ser superiores a los descritos previamente con los fármacos anti-TNF α ¹⁵, si bien la ausencia de estudios comparativos directos impide extraer conclusiones firmes.

Enfermedad fistulizante perianal

La evidencia sobre la eficacia de ustekinumab en el tratamiento de las fístulas perianales es aún muy limitada, pero prometedora. La serie francesa de Wils et al. (GETAID) incluyó 9 pacientes con afectación perianal, de los cuales 8 (89%) presentaron un beneficio clínico a los 3 meses del tratamiento con ustekinumab⁵⁰. Otras series han mostrado resultados similares, como la española (61% pacientes con mejoría de la afectación perianal)⁵¹, y 2 series canadienses más que evidencian una eficacia en fístulas perianales que oscila entre el 49%⁵² y el 69%⁵³.

Cotratamiento con inmunosupresores

El beneficio de la combinación de los fármacos inmunosupresores con los biológicos con la intención de mejorar su eficacia es un aspecto controvertido sobre el que no hay una evidencia definitiva^{54,55}. Un tercio de los pacientes del estudio IM-UNITI recibían inmunosupresores concomitantes al inicio del ensayo, lo cual no pareció influir en la eficacia del tratamiento⁴³. A nivel endoscópico también se ha comprobado que el uso de inmunosupresores no modifica las tasas de respuesta y remisión⁵⁶. En resumen, a pesar de que no existen datos que muestren un aumento de la eficacia de ustekinumab con el tratamiento inmunosupresor concomitante, actualmente no puede establecerse una recomendación concluyente, precisándose más datos que aclaren este punto.

Utilidad de los biomarcadores como predictores de la respuesta al tratamiento

En los ensayos fase 3 se evaluó el papel que los niveles de proteína C reactiva (PCR) y de calprotectina fecal podrían desempeñar como factores predictores de la respuesta al tratamiento con ustekinumab^{57,58}. Así, en los estudios UNITI-1 y UNITI-2, las reducciones de las concentraciones plasmáticas de PCR en las semanas 3, 6 y 8, en comparación con la basal, fueron significativamente mayores con ustekinumab que con placebo⁴⁴. Resultados similares se encontraron para la concentración de calprotectina fecal que, ya en la semana 6, fue inferior de forma

estadísticamente significativa⁴⁴. En general, las reducciones alcanzadas en los niveles de PCR y calprotectina fecal durante la fase de inducción se mantuvieron hasta la semana 44 con ambas dosis de ustekinumab en el estudio IM-UNITI⁴⁴. Finalmente, estudios adicionales han identificado otros biomarcadores sanguíneos como potenciales predictores de la respuesta al tratamiento, incluyendo la reducción del receptor sérico de la IL-2, la mieloperoxidasa, la creatinina MB y la IL-8, así como un aumento de la proteína amiloide A sérica, IFN γ , IL-17A, y TNF α ^{59,60}.

Eficacia sobre la cicatrización mucosa

Durante la última década se ha planteado la cicatrización mucosa como un factor predictivo de la evolución de la enfermedad y por tanto como uno de los principales objetivos terapéuticos⁶¹. En el seno de los ensayos clínicos UNITI e IM-UNITI se realizó un subestudio endoscópico para analizar la eficacia de ustekinumab sobre la cicatrización mucosa. Los pacientes fueron sometidos a una colonoscopia basal y en las semanas 8 y 44. Se observó una reducción desde el valor basal en la puntuación del *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) significativamente mayor en los pacientes tratados con ustekinumab frente a los que recibieron placebo. Este beneficio terapéutico de ustekinumab se confirmó en ambos estudios de inducción (UNITI-1 y UNITI-2) y para ambas dosis de mantenimiento (cada 8 y cada 12 semanas)⁶². Finalmente, estos hallazgos han sido confirmados en algunos estudios no aleatorizados, como el de Battat et al. (que describió una respuesta endoscópica en el 59% de los pacientes)⁵⁶ o el de Ma et al. (que constató la respuesta endoscópica en la mitad de los casos)⁵².

Perfil de seguridad

A pesar de la reciente aprobación de ustekinumab en la enfermedad de Crohn, existe un amplio conocimiento sobre este fármaco en el campo de la dermatología y la reumatología. Esto permite que los datos de seguridad de ustekinumab se basen en un considerable número de pacientes tratados en la práctica clínica real.

En este sentido, el registro PSOLAR, un registro longitudinal de más de 12.000 pacientes con psoriasis tratados con diferentes biológicos^{63,64}, sugirió que el tratamiento con infliximab y adalimumab se asociaba a un mayor riesgo de presentar infecciones graves, en comparación con el placebo; mientras que los pacientes que recibían ustekinumab no mostraron una mayor incidencia de complicaciones infecciosas⁶⁵. No obstante, hay que tener en cuenta que los resultados de seguridad en los pacientes con psoriasis no son necesariamente extrapolables a los que tienen enfermedad de Crohn, puesto que lo habitual en la primera es el empleo en monoterapia y a dosis generalmente inferiores.

Por otro lado, resulta destacable la ausencia, hasta el momento, de reactivaciones de tuberculosis latente en los pacientes tratados con ustekinumab. En este contexto, un reciente metaanálisis comparó las tasas de reactivación tuberculosa entre ustekinumab y diversos tratamientos anti-TNF α en los ensayos clínicos fases 2 y 3 realizados en

pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, observándose una frecuencia de complicaciones significativamente inferior en los pacientes que recibían ustekinumab⁶⁶.

Del mismo modo, el registro PSOLAR sugiere que ustekinumab es seguro durante el embarazo, no observándose un incremento de abortos, partos prematuros ni anomalías congénitas⁶⁷. En este sentido, se han publicado datos adicionales de embarazos a término sin complicaciones específicamente en pacientes con enfermedad de Crohn tratadas con ustekinumab^{68,69}. A pesar de esto, de momento, y hasta que no dispongamos de más evidencia, se aconseja no utilizar ustekinumab durante el embarazo, salvo que los beneficios superen a los riesgos. De igual modo, se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna, por lo que de momento se aconseja evitar la lactancia materna en las pacientes tratadas con ustekinumab.

En la [tabla 4](#) se resumen las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con ustekinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización del fármaco³⁷. En concreto, en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con enfermedad de Crohn, la aparición de eventos adversos fue similar a

la descrita con placebo⁴⁴. No hubo muertes, ni tumores, ni casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva tras un año de exposición a ustekinumab⁴⁴. Estos resultados se han corroborado en un reciente metaanálisis de seguridad que incluyó 7 ensayos clínicos de ustekinumab en psoriasis, enfermedad de Crohn, sarcoidosis y esclerosis múltiple⁷⁰. Adicionalmente, otras series de pacientes corroboran estos favorables datos de seguridad^{50,52,71}. Finalmente, aunque de forma excepcional, se han publicado reacciones paradójicas tras el tratamiento con ustekinumab, de forma similar a lo descrito con los fármacos anti-TNF α ⁷².

Efecto sobre la calidad de vida

Ustekinumab ha mostrado mejorar la calidad de vida en diversos subestudios realizados en el seno de los diversos ensayos clínicos. En el ensayo CERTIFI, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud utilizando el *Health-Related Quality of Life* (HRQoL)⁷³, así como el deterioro del sueño mediante el cuestionario de evaluación del sueño de Jenkins (JSEQ)⁷⁴, observando una mejoría significativa en los pacientes tratados con ustekinumab respecto a los que recibieron placebo. Más recientemente, la calidad de vida relacionada con la salud se ha evaluado en los ensayos clínicos fase 3

Tabla 4 Reacciones adversas, debidas al tratamiento con ustekinumab notificadas en ensayos clínicos y en estudios de práctica clínica

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de la reacción adversa ^a
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección vírica de las vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluido exantema, urticaria)
Trastornos psiquiátricos	Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluidos anafilaxia y angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: depresión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgias Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

^a La frecuencia se clasificó de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $> 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $> 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $> 1/1.000$); muy rara ($> 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

mediante el cuestionario genérico de calidad de vida SF-36 y el específico en enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ)⁷⁵. En la semana 8, tanto en el estudio UNITI-1 como UNITI-2, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora estadísticamente significativa en la puntuación total del IBDQ y del componente físico y mental del SF-36, en comparación con el placebo⁷⁵. En general, la mencionada mejora se mantuvo en los pacientes tratados con ustekinumab, en el estudio IM-UNITI, hasta la semana 44⁷⁵.

Niveles séricos de ustekinumab

Se ha estudiado la relación entre los niveles séricos de ustekinumab y los parámetros de eficacia clínica. Así, en los ensayos clínicos fase 3 se evaluó la proporción de pacientes que se encontraban en remisión clínica en función de los niveles séricos del fármaco. Tanto en el ensayo UNITI-2 como en el IM-UNITI, se evidenció una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes en remisión en los grupos con mayor concentración de ustekinumab sérico, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística⁴⁴. Esta correlación sí se ha podido confirmar en otras series, en las que unos niveles séricos más elevados de ustekinumab se han asociado a una mayor respuesta clínica y endoscópica, así como a unas cifras PCR más bajas^{56,76}. A modo de ejemplo, se ha descrito que unos niveles séricos superiores a 4,5 µg/ml en la fase de mantenimiento se asocian a una mayor respuesta endoscópica⁵⁶.

Otro parámetro de interés es la proporción de anticuerpos antifármaco generados tras el tratamiento con ustekinumab. En los ensayos clínicos en enfermedad de Crohn, menos del 3% de los pacientes generaron estas inmunoglobulinas⁴⁴, cuyos niveles, además, no se correlacionaron con una disminución de la respuesta al tratamiento⁷⁷. Estos datos, asociados al prometedor perfil de seguridad, permiten augurar tasas de supervivencia del fármaco relativamente elevadas en la enfermedad de Crohn, tal y como ya se ha confirmado que ocurre en otras enfermedades, como la psoriasis, en la que dicha supervivencia es superior para ustekinumab que para infliximab o adalimumab⁷⁸.

Contraindicaciones e interacciones

El tratamiento con ustekinumab está contraindicado en las siguientes situaciones: a) hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, y b) infecciones graves activas, como tuberculosis⁴⁰. Como se ha comentado anteriormente, en pacientes con artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la farmacocinética de ustekinumab no se ha visto afectada por el uso concomitante de azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, corticosteroides orales o antiinflamatorios no esteroideos, ni por la exposición previa a agentes anti-TNF α ^{44,79}. Se han realizado estudios *in vitro* que sugieren que no es necesario ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante fármacos que se metabolizan vía CYP450⁸⁰. Además, no se ha observado que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la eficacia ni a la seguridad de ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn⁴⁴.

Posicionamiento de ustekinumab en el tratamiento actual de la enfermedad de Crohn

Es bien conocido que aproximadamente un tercio de los pacientes no responde a un primer anti-TNF α y que un porcentaje difícil de cuantificar presentará una respuesta parcial que puede resultar insuficiente; en estos casos, la eficacia de un segundo anti-TNF α es todavía menor¹⁹. Por otro lado, la pérdida secundaria de respuesta a los fármacos anti-TNF α suele manejarse mediante la optimización (intensificación) del tratamiento, estrategia que incrementa notablemente los costes¹⁴. El cambio a otro anti-TNF α tras la pérdida de eficacia constituye también una maniobra muy extendida en la actualidad, pero su eficacia es discreta a corto plazo y pobre a medio plazo¹⁹. Actualmente, la única alternativa terapéutica aprobada es el tratamiento con vedolizumab, cuya rapidez en la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn parece ser modesta y podría ser menor que la de los fármacos anti-TNF α , si bien su eficacia a más largo plazo parece similar a la de infliximab y adalimumab.

La aprobación de ustekinumab representa una alternativa terapéutica necesaria y esperada. Es, actualmente, el único tratamiento para la enfermedad de Crohn dirigido frente a las vías inflamatorias de la IL-12/23, lo que supone una opción de tratamiento con un mecanismo de acción novedoso para los pacientes que han fracasado o son intolerantes al tratamiento previo con corticosteroides, inmunomoduladores o antagonistas del TNF α .

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos comparativos directos entre ustekinumab y otros agentes aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (es decir, infliximab, adalimumab o vedolizumab); estos estudios serían de gran utilidad para clarificar la posición de ustekinumab en el algoritmo terapéutico de la enfermedad de Crohn. Sí existe, no obstante, un estudio de comparaciones indirectas que realiza una revisión sistemática de todos los ensayos de inducción y mantenimiento de ustekinumab, infliximab, adalimumab y vedolizumab. Este estudio sugiere que la probabilidad de alcanzar la remisión a un año con ustekinumab es mayor en comparación con vedolizumab o adalimumab⁸¹. No obstante, este método de comparación indirecta tiene limitaciones y las conclusiones deben interpretarse con cautela.

La vía (subcutánea) y el régimen de administración (cada 8-12 semanas) de ustekinumab pueden considerarse una ventaja en muchos pacientes, en comparación con las terapias administradas por vía intravenosa, como infliximab y vedolizumab, que además requieren un régimen de inducción con dosis más frecuentes^{82,83}. Ustekinumab tiene un perfil de seguridad muy favorable, sin haberse descrito, por el momento, la aparición de tumores ni la reactivación de tuberculosis. Además, el desarrollo de inmunogenicidad frente al fármaco parece ser infrecuente, y es posible que sea menor al descrito con infliximab y adalimumab, aunque esto deberá ser confirmado en futuros estudios.

Actualmente, los fármacos anti-TNF α cuentan con una extensa experiencia y, por tanto, al menos de momento, es probable que continúen siendo de primera elección, reservando ustekinumab para casos de fracaso, intolerancia o

contraindicación a los anti-TNF α . Sin embargo, las agencias reguladoras internacionales —como la EMA y la FDA— consideran que ustekinumab representa también una opción de primera línea de tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad de Crohn.

En conclusión, ustekinumab constituye una alternativa prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes que han fracasado o son intolerantes al tratamiento con terapias convencionales o anti-TNF α . Su posición en el arsenal terapéutico en relación con los demás fármacos, en especial con los anti-TNF α , no está aún establecida. Ello dependerá de la experiencia que durante los próximos años se vaya acumulando en cuanto a su eficacia (incluyendo un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado), en cuanto a su seguridad (si se confirma el favorable perfil descrito hasta el momento) y, evidentemente, del coste del tratamiento.

Conflicto de intereses

Javier P. Gisbert: asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

María Chaparro: asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Takeda, Janssen, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma.

Bibliografía

1. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: Need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis*. 2012;6 Suppl. 2:S224–34.
2. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401–15.
3. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Penalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1404–10.
4. Gonzalez-Lama Y, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Perez-Calle JL, Bermejo F, Pajares R, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1086–91.
5. Gomollon F, Rubio S, Charro M, Garcia-Lopez S, Munoz F, Gisbert JP, et al. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:24–30.
6. Domenech E, Manosa M, Navarro M, Masnou H, Garcia-Planella E, Zabana Y, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: Safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:395–9.
7. Cabriada JL, Vera I, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:127–46.
8. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987–95.
9. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res*. 2014;163:533–56.
10. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644–59, quiz 660.
11. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:113–8.
12. Chaparro M, Martinez-Montiel P, van Domselaar M, Bermejo F, Perez-Calle JL, Casis B, et al. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: Efficacy and safety. *J Crohns Colitis*. 2012;6:62–7.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1170–9.
14. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760–7.
15. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
16. Krishnareddy S, Swaminath A. When combination therapy isn't working: Emerging therapies for the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1139–46.
17. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:397–404.
18. Chaparro M. [New advances in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36 Suppl. 2:21–9.
19. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:613–23.
20. Vedolizumab ficha técnica. In.
21. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
22. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618–27, e613.
23. Gisbert JP, Domenech E. [Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:338–48.
24. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: Can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:26–36.
25. Lowenberg M, d'Haens G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:311.
26. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:583–600.
27. Rietdijk ST, d'Haens GR. Recent developments in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2013;14:282–7.
28. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med*. 2012;14:253–62.
29. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate

- Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152–67.
30. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: What are the data? *United European Gastroenterol J*. 2015;3:419–28.
 31. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5606–10.
 32. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3:535–45.
 33. Cingoz O. Ustekinumab. *MAbs*. 2009;1:216–21.
 34. Janssen Biotech Inc. Prescribing information for Stelara® (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use. In; 2016.
 35. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21:719–29.
 36. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008;57:1682–9.
 37. Ustekinumab ficha técnica. In.
 38. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, Mascelli MA, Kauffman CL, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2006;177:4917–26.
 39. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000–6.
 40. European Medicines Agency. Stelara 130 mg for solution for infusion: EU summary of product characteristics. In; 2015.
 41. A randomized double-blind pharmacokinetic study of ustekinumab in pediatric subjects with moderately to severely active Crohn's disease. In; 2017.
 42. Study of treat to target versus routine care maintenance strategies in Crohn's disease patients treated with ustekinumab. In; 2017.
 43. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1519–28.
 44. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946–60.
 45. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2879–85.
 46. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Szapary P, et al. Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate- severe Crohn's disease patients: Results from the IM-UNITI maintenance study. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:OP005.
 47. Assessment report EMA/789531/2016: CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) N.º 726/2004; 2016.
 48. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: Results from IM-UNITI long term extension through two years. *AGA*. 2017. Su1889.
 49. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: A multicenter retrospective experience. *ECCO*. 2017. DOP Session 3: DOP027.
 50. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:242–50.e1-2.
 51. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1662–9.
 52. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: Real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1232–43.
 53. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessisow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease — the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1516–22.
 54. Gomollon F, Gisbert JP. [Must immunomodulators be added to biological treatment in inflammatory bowel disease?]. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:43–53.
 55. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: A cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1024–30.
 56. Battat R, Kopylov U, Bessisow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1427–34.e2.
 57. Papi C, Fasci-Spurio F, Rogai F, Settesoldi A, Margagnoni G, Annese V. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Treatment efficacy and predictive factors. *Dig Liver Dis*. 2013;45:978–85.
 58. Wright EK, de Cruz P, Gearry R, Day AS, Kamm MA. Fecal biomarkers in the diagnosis and monitoring of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1668–77.
 59. Kuehbacher T, Nikolaus S, Schreiber S. Serum soluble IL2-receptor is increased in a subpopulation of Crohns disease patients, who respond to open label use of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40. *AGA*. 2011. Mo1229.
 60. Li K, Hayden K, Wadman E, Bhagat S, Emrich S, Friedman JR, et al. Molecular response to ustekinumab in moderate-to-severe Crohn's disease by serum protein analysis: Results from the UNITI-1 and UNITI-2 Phase 3 induction studies. *ECCO*. 2016. DOP002.
 61. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412–22.
 62. Li K, Chan D, Pollack P, Jacobstein D, Brodmerkel C, Gasink C, et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *AGA*. 2017. Su1916.
 63. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM, Guenther L, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): Experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:1441–8.
 64. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14:706–14.

65. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151:961–9.
66. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z, Guo C, Gasink C. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI-IL12/23 and ANTI-TNF. *AGA.* 2017. Su1918.
67. Kimball AB, Guenther L, de Jong E, Kalia S, Goyal K, Langholff W, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol.* 2015. EADV: P1781.
68. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernández-Martínez S, Castera E, Martín S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:234–6.
69. Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, Schmidt E, Zillikens D, Thaci D, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:e191–2.
70. Rolston VS, Kimmel J, Hudesman D, Chang S, Bosworth BP, Popov V. Adverse events with use of ustekinumab: A systematic review and meta-analysis. *AGA.* 2017. Su1872.
71. Ginard D, Khorrami S, Marín I, Chaparro M, Aguas M, Martínez-González J, et al. One-year outcomes of ustekinumab therapy in a multi-drug refractory Crohn's disease cohort. *ECCO.* 2013. P425.
72. Hay RA, Pan JY. Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:751–2.
73. Feagan B, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C, et al. Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2b study of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2012;6 Suppl. 1:S129–30.
74. Gasink C, Chan D, Gao LL, Schenkel B, Han C. Assessment of sleep impairment in patients with Crohn's disease: Results from the Ustekinumab Certifi Study. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl. 1:S-231.
75. Sands BE, Han C, Gasink C, Szapary P, Gao LL, Lang Y, et al. Ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the UNITI and IMUNITI Phase 3 Clinical Trials. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl. 1:S-1004.
76. Rowan CR, Kalei A, de Vries A, Cullen G, Ryan E, Mulcahy H, et al. Serum ustekinumab levels achieved with a subcutaneous induction regimen correlate to clinical outcome — a prospective study. *ECCO.* 2017:P640.
77. Claire P, Brabant S, Duveau N, Nachury M, Desreumaux P, Branche J, et al. Trough levels and antibodies to ustekinumab are not correlated to response to ustekinumab treatment in Crohn's disease patients. *ECCO.* 2017:P360.
78. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1148–58.
79. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633–40.
80. Dallas S, Chattopadhyay S, Sensenhauser C, Batheja A, Singer M, Silva J. Interleukins-12 and -23 do not alter expression or activity of multiple cytochrome P450 enzymes in cryopreserved human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:689–93.
81. Pacou M, Mesana L, Gauthier A, Naessens D, Sloan S, Danese S, et al. Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate to severe Crohn's disease: A 1-year treatment sequence analysis. *Value Health.* 2016;19:A576.
82. European Medicines Agency. Remicade 100 mg powder for concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics. In; 2016.
83. European Medicines Agency. Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics. In; 2017.
84. Bertrand V, El Haite A, Carre D. Efficiency of ustekinumab in Crohn's disease with severe psoriasiform rash induced by biotherapies in an adolescent. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:e214–5.
85. Greenup A, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: A tertiary centre experience. *ECCO.* 2017: P597.
86. Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. Ustekinumab in pediatric Crohn disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:348–51.
87. Herrera C, Robles V, Jimenez C, Navarro E, Casellas F, Borruel N. Ustekinumab in super-refractory Crohn's disease patients. *ECCO.* 2015:P368.
88. Heetun ZS, Keegan D, O'Donoghue D, Doherty GA. Report of successful use of ustekinumab in Crohn's disease refractory to three anti-TNF therapies. *Ir J Med Sci.* 2014;183:507–8.
89. Batista DD, Yadav S, Harmsen WS, Pardi DS, Tremaine WJ, Kane SV, et al. Ustekinumab treatment for Crohn's disease in clinical practice: Experience at a tertiary medical center. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl. 1:S464–5.
90. Sansó Sureda A, Rocamora Duran V, Sapina Camaro A, Royo Escosa V, Bosque Lopez MJ. [Ustekinumab in a patient with Crohn's disease and anti-TNF-alpha-induced psoriasis]. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:546–50.
91. Toedter GP, Blank M, Lang Y, Chen D, Sandborn WJ, de Villiers WJ. Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2768–73.